

MARIA LUZIA TOPANOTTI

**EXPECTATIVA HISTOPATOLÓGICA DOS
DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DE CERATOSE SOLAR**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão no Curso
de Graduação em Medicina.**

FLORIANÓPOLIS

1998

MARIA LUZIA TOPANOTTI

**EXPECTATIVA HISTOPATOLÓGICA DOS
DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS DE CERATOSE SOLAR**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, para a conclusão no Curso
de Graduação em Medicina.**

Presidente do Colegiado de Curso: Edson José Cardoso

Orientador: Jorge José de Souza Filho

Co-orientador: Antônio Carlos Scaramello

FLORIANÓPOLIS

1998

Topanotti, Maria Luzia. *Expectativa Histopatológica dos Diagnósticos Clínicos de Ceratose Solar*. Florianópolis, 1998.
41 p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão no Curso de Graduação em Medicina - UFSC.

1. Ceratose Solar. 2. Doença de Bowen. 3. Histopatologia.

AGRADECIMENTOS:

- Ao Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário (HU), na qualidade de seus agora residentes e futuros novos dermatologistas, pelo incentivo, orientação e encaminhamento dos pacientes participantes deste trabalho.
- Ao Dr. Jorge, pelas críticas e sugestões dadas frente às muitas dúvidas que surgiram durante a elaboração deste trabalho, com o objetivo de aprimorá-lo.
- Ao Serviço de Anatomia Patológica do HU, pela facilidade de acesso aos seus arquivos, e especialmente ao Dr. Scaramello, pela atenção, orientação e dedicação na produção das fotografias de microscopia, e à residente Daniella pela colaboração na descrição das mesmas.
- Ao Serviço de Arquivo Médico do HU, pela atenção dispensada e por sua rapidez e presteza para retirada dos prontuários quando se fez necessário.
- Ao Dr. Hermênio C. Lima, pela sua disposição e interesse no auxílio com o material fotográfico das lesões clínicas.
- Aos colegas de turma, e em especial à Taciana Ignácio, pela colaboração e incentivo nos momentos de dúvidas e dificuldades.

ÍNDICE

1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	6
3. Método.....	7
3.1 Amostra.....	7
3.2 Procedimentos.....	8
4. Resultados.....	9
5. Discussão.....	15
5.1 Ceratose Solar.....	15
5.2 Doença de Bowen.....	20
5.3 CBC.....	23
6. Conclusões.....	25
7. Referências.....	26
Resumo	
Summary	
Apêndice	

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pele vem assumindo nos últimos anos importância cada vez maior, não só pela morbidade, mas também pelo nítido aumento da incidência^{1,2,3,4}. Segundo Castro et al.¹, de acordo com os registros do Instituto Nacional do Câncer e do Ministério da Saúde de 1986 a 1990, no Brasil ele responde por cerca de 25 % de todos os cânceres, sendo o tipo mais comum em homens e o segundo entre as mulheres. Ele é muito mais comum nas populações de raça branca e ultrapassa em frequência todos os demais. Sua incidência exata não é conhecida, porque muitos cânceres de pele não são reportados pelo próprio médico e vários outros não chegam a ser diagnosticados. Estima-se porém, que aproximadamente 50 % das pessoas brancas com mais de 60 anos desenvolverão algum tipo de câncer cutâneo, e 25 % terão mais do que um tipo⁵.

A relação do homem com o sol sempre foi forte desde tempos imemoriais. Muitas raças e culturas, como os egípcios e incas, na verdade cultuavam o sol em seus complexos rituais religiosos. As pessoas de pele clara, ainda em séculos recentes, viviam em climas com baixa insolação e cuja religião, moral e costumes ditavam que a maioria de seus corpos deveriam ser cobertos - reduzindo a exposição à luz solar. No século XVIII, começaram a migrar para países de clima quente como América do Norte e do Sul, África do Sul, Austrália e Nova Zelândia⁶. Com a mudança de vestuário na metade deste século, o qual elevou o *status* do corpo bronzeado, iniciou-se a produção e incidência de um novo tipo tumoral^{2,3,6}.

Segundo Marks⁶, Paul Gerson Unna foi o primeiro a notar uma associação entre câncer de pele e exposição à luz solar em 1894, mas antes do século XX

não se deu muita atenção a este fato. Hoje, dados epidemiológicos e evidências experimentais indicam que a radiação ultravioleta (UV) é um importante fator para o desenvolvimento de câncer de pele¹⁻²⁰. A depleção da camada de ozônio está levando a um aumento significativo na incidência destes cânceres. Espera-se que para cada 1 % de redução na camada de ozônio, a incidência de câncer de pele aumente de 2 a 4 %^{7,8}, com maior aumento para o carcinoma espinocelular (CEC) do que para o carcinoma basocelular (CBC)⁹. O espectro da radiação UV pode ser dividido em três partes, de acordo com o comprimento de onda: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (200-290 nm). A radiação UVC é absorvida eficientemente pela camada de ozônio e não atinge a superfície terrestre. Estudos dos efeitos carcinogênicos do UVA e UVB indicam que o UVB é o maior responsável pelos efeitos carcinogênicos da exposição ao sol^{2,6-11,13}. Segundo Azulay e Azulay¹⁰, 90% dos cânceres cutâneos localizam-se em áreas expostas ao sol.

Ceratose Solar (CS), também conhecida como Ceratose Actínica (entretanto o adjetivo solar é mais específico porque refere-se ao sol como causa, enquanto que o adjetivo actínica refere-se a uma variedade de raios)¹¹ e Ceratose Senil (devido ao seu aparecimento na idade avançada)¹⁰, é definida por du Vivier e McKee¹² como doença pré-maligna da epiderme que ocorre em pele lesada pelo sol. São comumente vistas como múltiplas lesões em áreas expostas ao sol em pessoas na ou após a meia idade, que têm *fair complexions* (olhos azuis ou verdes, cabelos louros ou ruivos, pele clara e efélides)^{6,9,11,13,14}, sendo mais comuns na face e dorso das mãos, nas porções calvas do escalpe masculino^{11,12}, antebraços e regiões pré-tibiais¹². Entretanto, uma frequência aumentada está sendo notada no tronco¹⁴. Medem menos que 1 cm de diâmetro, são eritematosas, freqüentemente cobertas por escamas aderentes, e exceto na sua forma hipertrófica, apresentam pouca ou nenhuma infiltração (Figura 1). Algumas

CS são pigmentadas, com disseminação periférica, dificultando sua diferenciação clínica com o lentigo maligno. Ocasionalmente, apresentam hiperqueratose importante e são clinicamente semelhantes ao corno cutâneo. Uma lesão análoga a CS ocorre na borda do lábio inferior como queilite solar, e pode apresentar áreas de erosão e hiperqueratose ¹¹.



Figura 1: Ceratose Solar. Lesão papular, apresentando hiperqueratose e bordos levemente eritematosos.

CS pode evoluir para um CEC; entretanto a incidência desta transformação é difícil de determinar, porque o limite entre CS e CEC não é bem definido ^{11,14}. Pela definição, o CEC comporta-se clinicamente de uma maneira diferente de uma CS; entretanto, do ponto de vista morfológico pode não haver diferenças no grau de displasia entre estas duas lesões ^{11,14}, variando desde alterações brandas até carcinoma *in situ* (Doença de Bowen - DB) ¹².

A prevalência de 56,9 % de CS foi encontrada em pessoas com mais de 40 anos, morando no centro de Vitória, Austrália, enquanto que para CEC foi de

2,3%^{6,15-17}. A CS é considerada como um precursor e um marcador de alto risco para câncer de pele não melanoma (CPNM)^{2,6,9,14,19}. Estima-se que em 20 % dos pacientes com CS, o CEC desenvolva-se em uma ou mais lesões. Geralmente CEC originados de CS ou *de novo* na pele lesada pelo sol, não metastatizam (a incidência de metástases varia de 0,5 a 3 %)¹¹. Seu diagnóstico diferencial inclui, dentre outras doenças, o CBC, CEC e a Doença de Bowen^{13,19}.

A DB, segundo citações de Fonseca²⁰ e Hampel et al.²¹, foi individualizada por Bowen em 1912, sob o nome de *proliferação epitelial pré-cancerosa* e, posteriormente estudada por Darier, em 1914, que propôs o nome de *dermatose pré-cancerosa de Bowen*, mas integrou-a no grupo das disceratoses, juntamente com a Doença de Paget, a psorospermosse folicular (Doença de Darier) e o molusco contagioso, dando-lhe também o nome de *disceratose lenticular em discos*. Em 1920, Darier propôs chamar a doença de *Câncer de Bowen*, sendo a mesma reconhecida universalmente²¹.

Na sua apresentação clínica típica, mostra-se como lesão única (múltipla em um terço dos casos)^{11,13,21}, com placa eritematosa e persistente, e escamas brancas ou amareladas, destacáveis sem muita dificuldade, sobre superfície úmida, avermelhada e às vezes granulosa, sem sangramento; sendo lesão plana freqüentemente, mas eventualmente pode tornar-se hiperkeratósica ou crostosa. Tamanho (de 1 a 8 cm de diâmetro) e formas variáveis, pouco ou nada infiltrada²¹. Localizam-se em qualquer parte do corpo, inclusive em mucosas, onde recebe o nome de Eritroplasia de Queyrat^{10,11,13,14,21}. Preferentemente acomete tronco e membros superiores, sendo o dorso da mão o mais atingido²¹.

O paciente típico da DB é um caucasiano de cor e cabelos claros, olhos azuis, cuja idade gira em torno da quinta ou sexta década. A doença é predominante no sexo feminino, numa proporção de 3:1^{11,21}. Em pessoas de pele escura, apresenta-

se com modificações no seu aspecto clínico, e sua ocorrência em negros não é freqüentemente descrita na literatura^{21,22}.

Entre os fatores predisponentes encontram-se a irradiação solar, tratamento com radiações e a ingestão de arsênico^{10-12,22}. Lesões da DB podem ocorrer dentro de lesões de epidermodisplasia verruciforme, causadas pelo Papiloma Vírus Humano tipo 5 (HPV-5)¹¹ ou HPV-8²¹, assim como em receptores de transplante renal²³. Vários HPVs vêm demonstrando estarem implicados na DB, como é o caso do HPV 34 e 16 (este também envolvido na Papulose Bowenóide), mas é ainda possível que a DB envolva um HPV ainda não reconhecido²¹.

A não confirmação histopatológica prévia ao tratamento, de lesões clinicamente diagnosticadas como CS na prática médica diária, ainda que façam diagnóstico diferencial com os CPNM e DB, é responsável pelo desconhecimento da verdadeira incidência e prevalência destes tumores e possivelmente pelo seu tratamento incorreto e conseqüentemente por um pior prognóstico. Este trabalho visa determinar a incidência da DB em lesões clinicamente diagnosticadas como CS, confirmando que a DB pode ser encontrada na prática clínica sob a forma de lesões hiperkeratósicas semelhantes às CS, sendo incorretamente tratadas quando não biopsiadas; e estabelecer a acurácia clínica diagnóstica para as CS na amostra pesquisada.

2. OBJETIVOS

Este trabalho objetiva determinar, na amostra estudada, a incidência de doença de Bowen em lesões clinicamente diagnosticadas como ceratoses solares e verificar a acurácia clínica diagnóstica para as ceratoses solares.

3. MÉTODO

3.1 AMOSTRA:

Neste estudo clínico, transversal e descritivo, 24 pacientes atendidos pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (SDMT-HU) no período de dezembro/1997 a agosto/1998, que apresentavam mais de 4 lesões de pele diagnosticadas clinicamente, através de exame dermatológico simples e habitual, como CS e nenhuma lesão suspeita de DB, foram selecionados para constarem na amostra. Marcou-se uma consulta para cada paciente, a partir de janeiro, em datas e horários específicos, para que o autor pudesse realizar as biópsias.

Durante a consulta, aplicou-se um protocolo predefinido (vide Apêndice) a todos os pacientes - através de entrevista e revisão do prontuário, para coleta das seguintes variáveis: sexo, idade, local de procedência, profissão, raça, fototipo, uso de creme com protetor solar, história de transplante renal ou cardíaco, tratamento prévio com irradiação, contato com arsênico através de inseticidas e agrotóxicos, CPNM prévios - segundo laudos constantes nos prontuários, resultados histopatológicos das biópsias realizadas e seus locais. As duas últimas variáveis eram coletadas cerca de 30 dias após a realização das biópsias. Os critérios de exclusão eram: história de transplante renal ou cardíaco; tratamento anterior para psoríase utilizando irradiação (solar ou artificial).

As características da amostra eram: 87,5% do sexo feminino; a idade variou de 42 a 81 anos, com 37,5% na faixa etária dos 70 a 79 anos e 29,2% dos 60 a

69 anos; 70,8 % procedentes da grande Florianópolis; 79,2% eram agricultores ou ex-agricultores; 83,3% com fototipo I; 66,7% usavam creme com protetor solar; 58,3% tinham história de CPNM prévios (Figuras 2 a 8, vide Apêndice). Todos eram da raça branca e negaram ser receptores de transplantes. Apenas um paciente referiu provável contato com arsênico, através da exposição ocupacional aos agrotóxicos. Todos os demais negaram contato com inseticidas e agrotóxicos.

3.2 PROCEDIMENTOS:

Nas dependências da Cirurgia Ambulatorial-HU, a partir de janeiro/98, biopsiou-se 4 lesões em áreas de pele fotoexposta (face, braços, tórax anterior, antebraços, dorso das mãos e dorso do tórax) em cada paciente; aleatoriamente, e simetricamente sempre que possível; com cabo de *punch* número 3. O material obtido era enviado ao Serviço de Anatomia Patológica (SAP) do HU para laudo histopatológico e era processado segundo os métodos e técnicas de rotina para produção de lâminas de hematoxilina-eosina (HE). Encaminhava-se o paciente novamente ao ambulatório do SDMT-HU para receber o tratamento adequado, conforme o resultado de seus laudos.

4. RESULTADOS

Biopsiou-se 96 lesões, sendo 57,3% localizadas em antebraços, 20,8% no dorso das mãos, 13,5% na face, 5,2% nos braços, 2,1% em tórax anterior e 1,0% no dorso do tórax, Figura 9.

LOCAIS DAS BIÓPSIAS

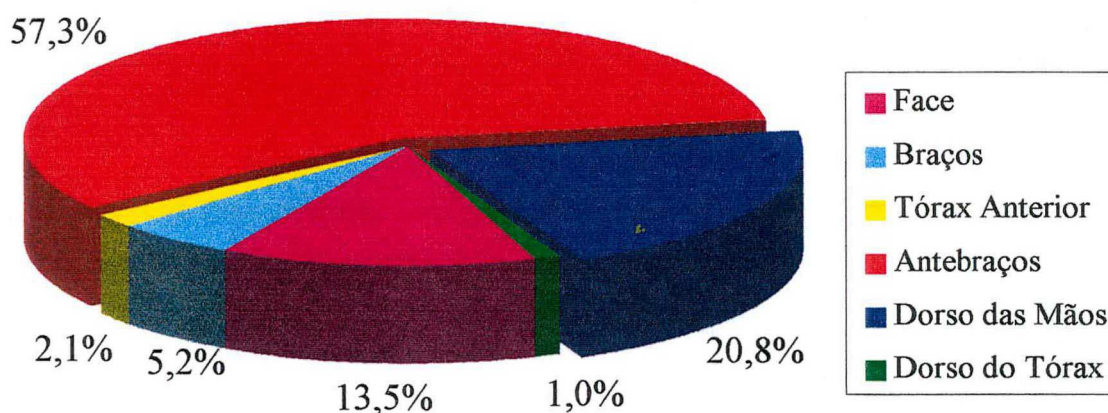


FIGURA 9: Localização das biópsias realizadas.

Fonte: SAME-HU, 1998.

Cerca de 88,5% das lesões clinicamente diagnosticadas como CS foram comprovadas histopatologicamente, 6,3% resultaram em DB. Cerca de 5,2% das lesões clinicamente diagnosticadas como CS eram CBC, Figura 10. Não houve nenhum caso de CEC que invadia a derme.

LAUDOS HISTOPATOLÓGICOS DAS LESÕES BIOPSIADAS

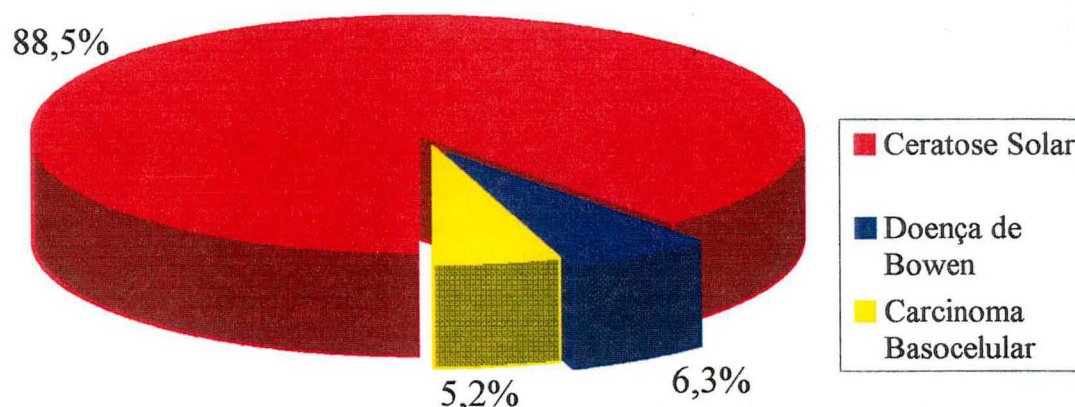


FIGURA 10: Laudos histopatológicos das lesões biopsiadas.

Fonte: SAME-HU, 1998.

Relacionando-se os locais das biópsias com os laudos histopatológicos, encontrou-se maior frequência de CS em antebraços, com 54,16% do total de lesões biopsiadas; a DB foi mais frequente no dorso da mão, com 3,12% do total de biópsias; o CBC teve a mesma frequência na face e em tórax anterior, com 2,08% para cada local, Tabela I.

TABELA I: Laudo histopatológico segundo a localização das biópsias realizadas.

LOCAIS DAS BIÓPSIAS	LAUDOS					
	CS	%	DB	%	CBC	%
Face	10	10,41	1	1,04	2	2,08
Braços	4	4,16	1	1,04	0	0
Tórax Anterior	0	0	0	0	2	2,08
Antebraços	52	54,16	1	1,04	1	1,04
Dorso da Mão	18	18,75	3	3,12	0	0
Dorso do Tórax	1	1,04	0	0	0	0
TOTAL	85	88,5	6	6,3	5	5,2

Fonte: SAME-HU, 1998.

De acordo com esta mesma tabela, 52 das 54 lesões biopsiadas em antebraços eram CS, houve 1 caso de DB e 1 de CBC. No dorso da mão, 18 biópsias resultaram em CS e 3 em DB; não houve nenhum caso de CBC. Na face, 10 lesões eram CS, houve 2 casos de CBC e 1 caso de DB. No tórax anterior, as 2 únicas lesões biopsiadas eram CBC; no dorso do tórax, a única lesão biopsiada resultou em CS. Nos braços, dentre as 5 lesões biopsiadas houve 1 caso de DB, com as demais sendo confirmadas como CS.

Comparando-se a frequência relativa entre CS, DB e CBC para cada local biopsiado, observa-se que: na face, a CS representou 77%, a DB 7,6% e o CBC 15,4% das lesões biopsiadas neste local; nos braços, 80% eram CS e 20% DB; em tórax anterior 100% das lesões biopsiadas eram CBC; nos antebraços, 96,3% eram CS e 1,85% DB e CBC respectivamente; e no dorso da mão 85,7% resultaram em CS e 14,3% em DB, Tabela II.

TABELA II: Frequência relativa entre Ceratose Solar, Doença de Bowen e Carcinoma Basocelular em cada local biopsiado.

LOCAIS DAS BIÓPSIAS*	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)		
	CS	DB	CBC
Face	77	7,6	15,4
Braços	80	20	0
Tórax Anterior	0	0	100
Antebraços	96,3	1,85	1,85
Dorso da Mão	85,7	14,3	0

Fonte: SAME-HU, 1998.

*= Em dorso do tórax foi realizado apenas uma biópsia.

Na tabela III, vê-se que em todos os 3 pacientes do sexo masculino houve a incidência de pelo menos um câncer de pele, sendo 2 casos de DB e 4 casos de CBC, sendo 2 destes localizados em tórax anterior. Em 4 pacientes do sexo feminino (cerca de 19%), houve incidência de um câncer de pele, sendo que 4 dos 5 casos (80%) eram DB, com 50% destes localizados no dorso da mão. Uma

mesma lesão de DB, localizada em antebraço, apresentava também um componente de CS, sendo este desconsiderado na avaliação dos resultados histopatológicos. A média de idade para DB foi de 69,3 anos.

TABELA III: Incidência de câncer de pele de acordo com o sexo, idade e locais das biópsias.

SEXO	IDADE	LOCAIS DAS BIÓPSIAS	LAUDOS
Feminino	56	Antebraço	DB+CS*
Feminino	68	Dorso da Mão	DB
Feminino	75	Face	DB
Feminino	70	Face / Dorso da mão	CBC/ DB
Masculino	72	Dorso da Mão	DB
Masculino	75	Tórax Anterior/ Braço/ Antebraço	CBC/ DB/ CBC
Masculino	80	Tórax Anterior/ Face	CBC/ CBC

Fonte: SAME/HU, 1998.

*= CS e DB na mesma lesão.

As Figuras 11 a 13 são alguns exemplos da histopatologia das lesões encontradas durante a elaboração desta pesquisa.

A Figura 11 é um corte de pele de uma CS (HE 200X), com acantose moderada, exibindo atipias nucleares basais e focais em prolongamentos digitiformes e hipergranulose. A derme superior apresenta capilares proliferados, denso infiltrado mononuclear e elastose.

A Figura 12 é uma DB cujo corte de pele (HE 200X) apresenta importante ortoceratose e epiderme exibindo proliferação de células escamosas atípicas, com perda da polaridade e focos isolados de ceratinização. As células possuem citoplasma acidofílico bem definido e núcleo pleomórfico com cromatina granulada irregular e nucléolo conspícuo. A lesão não ultrapassa a membrana basal. A derme superficial apresenta vasos sangüíneos de paredes espessadas circundadas por discreto infiltrado inflamatório mononuclear.

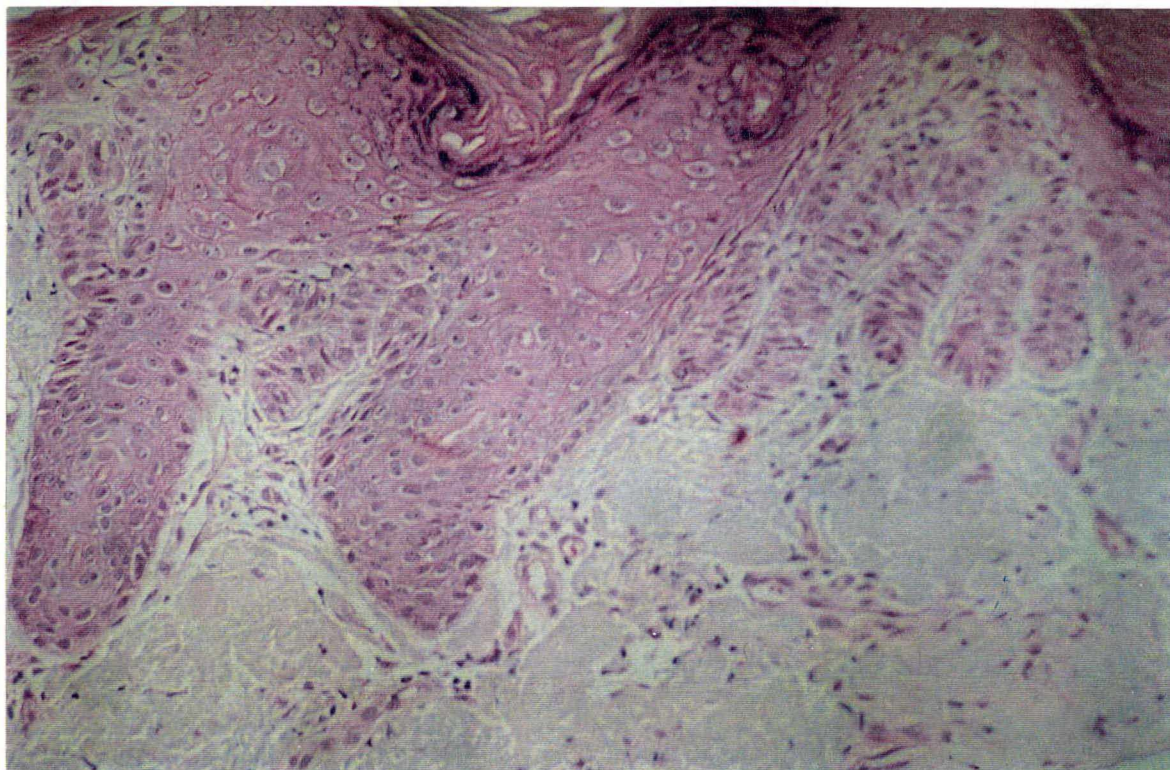


FIGURA 11: Ceratose Solar. (HE 200X).
Fonte: SAP-HU, 1998.

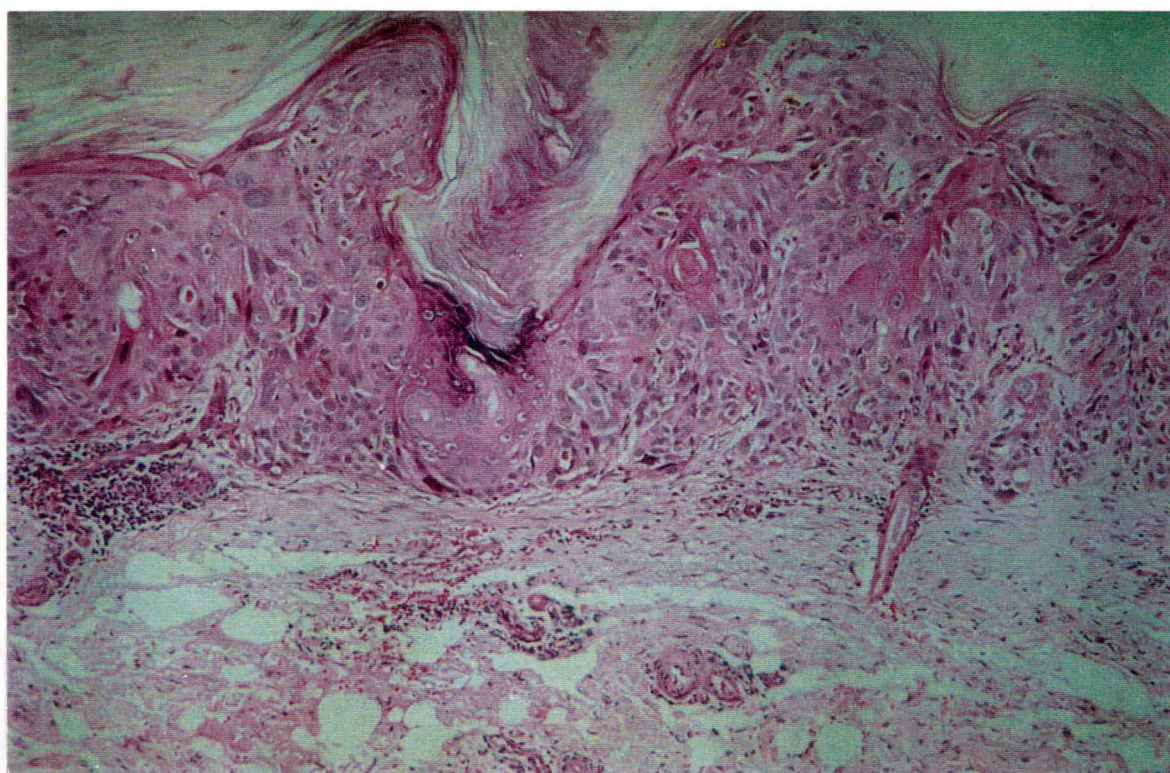


FIGURA 12: Doença de Bowen. (HE 200X).
Fonte: SAP-HU, 1998.

A Figura 13 é um corte de pele de um CBC (HE 100X) exibindo neoplasia epitelial infiltrativa, constituída pela proliferação de células com padrão basalóide, formando pequenos ninhos ou maciços, delimitados por fendas artefatuais com as células da periferia apresentando arranjo em paliçada. As células neoplásicas mostram citoplasma acidofílico mal definido e núcleo ovalado de cromatina irregular. A derme circunscinscente mostra discreto infiltrado inflamatório mononuclear intersticial.

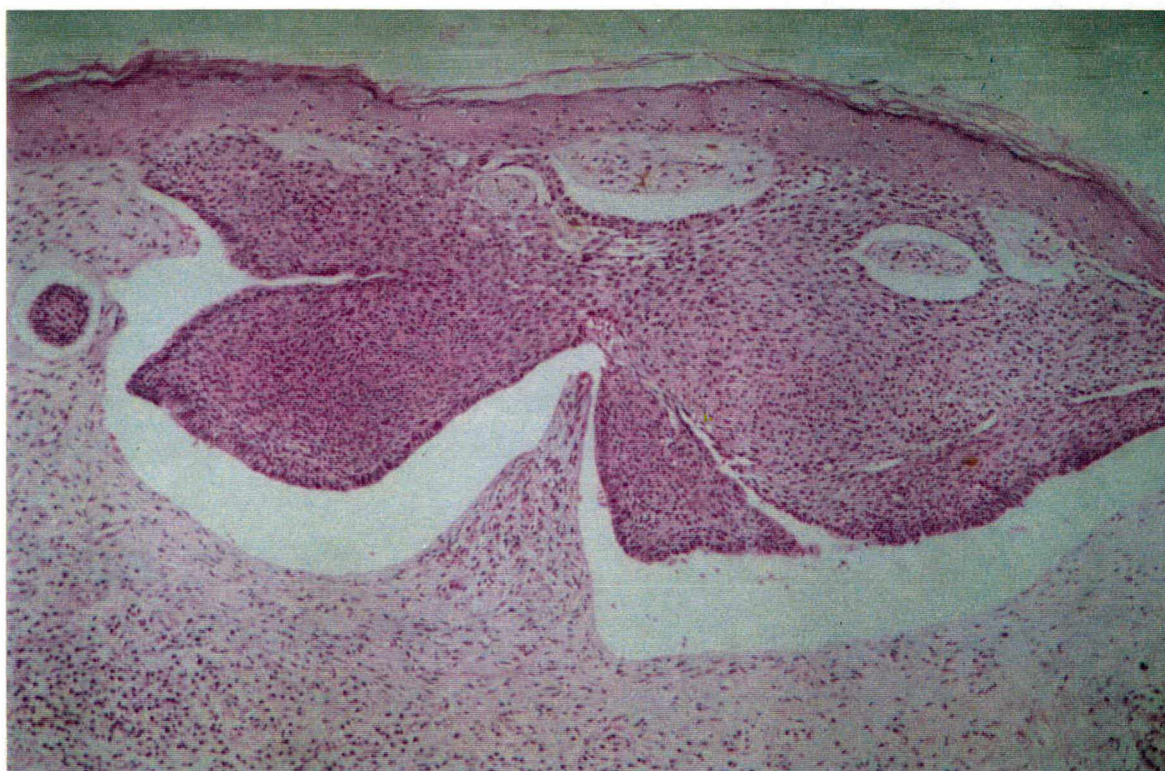


FIGURA 13: Carcinoma Basocelular. (HE 100X).

Fonte: SAP-HU, 1998.

5. DISCUSSÃO

As taxas de incidência e mortalidade do câncer de pele estão aumentando nos Estados Unidos e em muitos países em todo o mundo onde estes tumores são registrados. Os cânceres de pele mais comuns são o melanoma maligno e os CPNM, consistindo do CBC e do CEC. CS e DB, apesar de não serem tumores verdadeiramente invasivos, também devem ser considerados devido a sua relação com os verdadeiros cânceres de pele ².

5.1 CERATOSE SOLAR:

CS são lesões epidérmicas displásticas que afetam uma grande proporção de indivíduos com *pale-skinned* que são cronicamente expostos à luz solar^{6,9,11,13,14,19}. Junto com o CBC e CEC, elas são consideradas o maior problema de saúde pública individual ¹⁹. Assim como para o CBC e para o CEC, a exposição crônica à radiação UV é a maior causa ambiental de CS^{4,2,6-11,13,14,19}. As taxas de prevalência têm sido elevadas como um resultado do aumento da radiação UVB devido à depleção da camada de ozônio ^{2-4,6-9}.

Um número de variantes da CS têm sido descritos, baseados na sua aparência clínica, incluindo atrófica, hipertrófica, pigmentada disseminada, liquenóide, e bowenóide. Tipicamente são lesões eritematosas variáveis, com uma superfície escamosa, seca e irregular. Usualmente menores do que 1 cm de diâmetro, podem ser mais facilmente identificadas pela palpação do que pela inspeção¹⁹.

O sexo masculino é o mais acometido, afetando por exemplo, 49% das mulheres comparado com 68% dos homens com idade de 40 anos ou mais em Maryborough, Victoria^{16,19}, devido a maior exposição solar nos homens¹⁹.

Em populações brancas, o fenótipo da pele é um reconhecido fator de risco para o desenvolvimento de CS^{10,13}. Olhos azuis ou de cor clara, e cabelos louros ou ruivos, têm sido sugeridos também como fatores de risco^{2,12-14,19}, mas usualmente não se consegue mostrar sua relação independente com a CS uma vez que ambas, a cor da pele e a cor dos olhos e cabelos, têm sido consideradas juntas¹⁹.

Os tipos de pele (fototipos) - de acordo com uma classificação prática que avalia a reatividade da pele à luz solar (eritema e capacidade de bronzeamento) na primeira exposição no verão durante 45 a 60 minutos sob o sol do meio-dia, segundo Fitzpatrick et al.¹³, podem ser utilizados para avaliar a população branca com alto risco para desenvolver lesões de pele induzidas pelo sol (Quadro I).

QUADRO I: Tipos de pele.

Tipo I	Sempre queima, nunca bronzeia.
Tipo II	Sempre queima, às vezes bronzeia.
Tipo III	Às vezes queima, sempre bronzeia.
Tipo IV	Nunca queima, sempre bronzeia.
Tipo V	Pele marrom.
Tipo VI	Pele negra.

Fonte: Fitzpatrick¹³ e du Vivier¹².

Segundo Fitzpatrick¹³, os fototipos I e II são todas as pessoas com pele clara e freqüentemente mas não sempre, têm olhos azuis, cabelos ruivos, e podem ou não ter efélides; entretanto, algumas pessoas com cabelos castanhos e olhos azuis ou verdes têm fototipo I ou II; portanto estarão em um grupo de alto risco^{12,13}.

Há uma aparente correlação inversa entre sensibilidade da pele (reatividade) a radiação UV e o conteúdo de melanina. A reação de queimadura solar, a

prevalência de fotossensibilidade anormal, o envelhecimento, e alterações neoplásicas diminuem com o aumento da pigmentação melânica^{10,12,19}.

Os mecanismos através dos quais o UVB causa câncer de pele incluem dano ao DNA e seu sistema de reparo⁷, e alteração no sistema imune^{9,24}. A radiação ultravioleta induz mutação no gene de supressão tumoral p-53, que pode ser detectada em CEC⁷.

A distribuição da CS, assim como do CEC, corresponde às áreas de pele que recebem maior exposição ao UV. A maioria das CS (cerca de 80%) localizam-se na cabeça e pescoço, antebraços e mãos¹⁹.

Pessoas com alta exposição à radiação UV devido a seus padrões ocupacionais/recreacionais têm maior risco de desenvolver CS. Trabalhadores de ambientes abertos que possibilitem exposição ao sol têm 2 a 3 vezes maior risco de desenvolver CS do que trabalhadores de ambientes fechados¹⁹. Vitasa et al.²⁵, em um estudo com mergulhadores em Maryland, estimou um índice de exposição individual ao UVB para cada mergulhador estudado. O risco de ocorrência de CS foi 1,5 vezes maior para aqueles cuja exposição cumulativa excedia a média do grupo pesquisado.

Histologicamente, são lesões pré-malignas caracterizadas por graus variáveis de displasia, variando desde alterações brandas até carcinoma *in situ*^{11-13,15}. O tipo mais freqüente de CS é composto de epitélio escamoso variavelmente acantótico coberto por uma escama córnea espessada, alternadamente com paraceratose e hiperkeratose. A paraceratose é sobrejacente à epiderme displásica, e a hiperkeratose relaciona-se com estruturas anexiais intra-epidérmicas não comprometidas. A epiderme freqüentemente emite brotamentos atípicos para o interior da derme subjacente. Displasia epitelial é constante e consiste em perda de maturação, anormalidades da polaridade celular, pleomorfismo nuclear e citoplasmático, ceratinização de células individuais e

figuras mitóticas anormalmente localizadas (e muitas vezes com estrutura anormal). Em contraste com a DB, a displasia não tende a comprometer os componentes intra-epidérmicos das estruturas anexiais, mas pode rodear estas últimas para dar um efeito “semelhante a um manto”¹². A camada granular é freqüentemente interrompida ou ausente. Elastose é uma manifestação freqüente em todas as CS^{11,12, 19}.

As CS bowenóides mostram displasia em toda a espessura da epiderme e são histologicamente indistinguíveis da DB¹², e, segundo Fitzpatrick et al.¹³, são um tipo de *carcinoma de células escamosas in situ* pois microscopicamente são DB, exceto que as células mostram alguma diferenciação terminal ao nível do estrato granuloso, não ocorrendo tal diferenciação na verdadeira DB. De acordo com o mesmo, todas as alterações das CS podem estar presentes em associação com um carcinoma de células escamosas *in situ*, e histologicamente as CS podem ser descritas como um grau intermediário do CEC.

A derme é anormal na CS. Há degeneração basofílica do colágeno, elastose solar, e um infiltrado de linfócitos e plasmócitos variáveis^{11,13}.

O diagnóstico diferencial de CS inclui ceratoses de outras etiologias (ceratose seborréica, e ceratose devido ao arsênico, calor, alcatrão, radiação ionizante, e trauma crônico), assim como CEC e CBC, ceratoacantoma, DB, lupus eritematoso e psoríase^{13,19}.

A acurácia do diagnóstico clínico (também conhecida como valor preditivo positivo) de CS pode ser considerada como a porcentagem de CS diagnosticadas clinicamente confirmadas pela histologia. A acurácia clínica varia principalmente com a habilidade e experiência do examinador, a idade e tipo de pele dos pacientes, e o grupo examinado (por exemplo, pacientes de dermatologistas *versus* comunidade não selecionada). O método definitivo para diagnóstico deveria ser a biópsia de todas as lesões clínicas suspeitas. Entretanto, porque

elas são relativamente comuns, são geralmente consideradas como tendo um baixo risco para transformação maligna, e são facilmente tratadas. Na prática, poucas CS são confirmadas histologicamente, e desta maneira poucos dados existem sobre a acurácia do diagnóstico clínico^{6,19}.

Ponsford et al.^{6,19,26} enviou um questionário a dermatologistas em Victória, Austrália, revelando que apenas 2% das CS diagnosticadas clinicamente tinham biópsia para confirmar o diagnóstico. Neste mesmo trabalho, relatou uma acurácia diagnóstica de 94% baseado na confirmação histológica de 34 CS clinicamente típicas, de um total de 36. Este grau de acurácia pode não ser reproduzido em uma comunidade. Por exemplo, Thompson et al.^{19,27}, examinou voluntários de uma vila rural de Victória, e aproximadamente 80% das CS foram confirmadas histologicamente.

Segundo estudo de Marks e Rennie²⁸, realizado com 1689 pessoas com idade igual ou superior a 40 anos examinados por 2 vezes consecutivas, com intervalo de 1 ano entre os exames; houve 28 casos de CEC dentro de 12 meses, sendo 10 originados de uma lesão diagnosticada clinicamente como CS e 7 de pele normal nos 12 meses anteriores. Nos 11 restantes houve dificuldade para determinar se o CEC originou-se de uma CS pré-existente. O risco de transformação maligna da CS para CEC em 1 ano foi menor do que 1/1000, com o autor questionando o custo-benefício do tratamento de todas as CS para prevenir CEC.

No presente estudo, a amostra era composta por 87,5% dos pacientes do sexo feminino, o que pode representar uma maior procura de tratamento por esta parcela da população, porque segundo a literatura^{17,19}, a CS é mais freqüente no sexo masculino.

A faixa etária acima de 40 anos, a exposição solar crônica e cumulativa devido ao fator ocupacional e o tipo de pele predominante (fototipo I e II) estão relacionados com CS conforme a literatura^{9-12,14,19}, assim como a história de

CPNM prévios, uma vez que a CS é considerada um precursor e um marcador de alto risco para os mesmos^{2,6,9,14,18}.

Observou-se que a acurácia clínica diagnóstica para CS foi de 88,5%, sendo que 54,16% ocorreram nos antebraços, sendo este também o local mais freqüentemente biopsiado (56,24% do total de biópsias). O segundo local em freqüência de biópsias foi o dorso da mão com 21,87% do total de biópsias, sendo que 18,75% eram CS. A acurácia clínica diagnóstica (valor preditivo positivo) encontrada foi semelhante a relatada na literatura, que varia de 80 a 94%^{6,19,26,27}.

5.2 DOENÇA DE BOWEN:

Clinicamente, apresenta-se como uma placa eritematosa, bem definida, com escama, que usualmente está presente por meses ou anos^{11,13}. Cerca de 3/4 das lesões desenvolvem-se em áreas de pele expostas ao sol¹⁴. Elas usualmente são portanto, encontradas na face, mãos, incluindo os dorsos dos dedos, e, especialmente em mulheres, nas pernas. É assim particularmente com as placas solitárias¹². Entretanto ingestão de arsênico deve ser suspeitada nos pacientes com lesões múltiplas em localizações não expostas ao sol^{10,12,22}. Apenas 5% dos pacientes com DB lembram-se de ingestão de arsênico, porém quantidades estatisticamente importantes de arsênico podem ser encontradas na sua pele. O arsênico foi usado terapêuticamente sob a forma da solução de Fowler para psoríase e sífilis^{12,21}, em combinação com brometo para epilepsia e coréia, e na solução de Gay como tratamento para asma nos Estados Unidos. É usado industrialmente como herbicida, pesticida, banho para gado e fungicida^{10,12,21}.

Antigamente era incorporado em muitos tônicos para crianças, e também em muitas preparações homeopáticas. O arsênico também pode predispor à malignidade interna e CBC superficiais múltiplos da pele¹².

Segundo Hampel et al.²¹, em anos mais recentes, os arsenicais inorgânicos têm sido fator causal menor, porque a necessidade da droga quase desapareceu. Na maioria das vezes o achado de ingestão de arsênico não é encontrado na anamnese. Como eles são usados também na agricultura, como inseticidas, fica o consumidor exposto inocentemente. Segundo o mesmo, pode-se sugerir, mas não provar, que o arsênico seja um dos fatores etiológicos implicados no desencadeamento da DB, porque ela continua dentro dos dados estatísticos de sua ocorrência e os tratamentos com arsenicais estão superados.

Discute-se ser a DB uma pré-neoplasia²¹, mas trabalhos mais recentes concluem não haver ligação significativa entre esta doença e subsequente desenvolvimento de malignidade interna^{21,29,30}.

Segundo Lever¹¹, ela representa biologicamente mas não morfológicamente uma dermatose pré-cancerosa. Histologicamente¹², as características são as de carcinoma *in situ*. Uma lesão típica é caracterizada por paraceratose, acantose e displasia em toda a espessura da epiderme. A arquitetura epitelial é completamente desorganizada; há perda da maturação e orientação celulares, pleomorfismo nuclear e citoplasmático e atividade mitótica aumentada, tanto normal quanto anormal, em vários níveis dentro da epiderme. Ocasionalmente a ceratinização de células individuais pode ser um aspecto^{11,12}, assim como ocasionais pérolas córneas¹³ e a vacuolização pode ser proeminente (especialmente nas lesões induzidas pelo arsênico)¹². O infiltrado de células atípicas freqüentemente estende-se para o interior do infundíbulo folicular e pode substituí-lo¹¹, a epiderme acima dos ductos dos anexos pode estar normal, mas as células de Bowen, geralmente crescem para baixo, em volta dos ductos, como um

colar²¹. Apesar da progressão para CEC ser lenta, cerca de 5% pode invadir a derme subjacente¹¹.

Não há nenhuma diferença histológica entre CS bowenóide e DB. Elas diferem apenas no tamanho, sendo a CS bowenóide usualmente menor do que a DB¹¹.

Mesmo entre indivíduos com *fair complexions*, a DB pode ser confundida com condições não malignas como a psoríase, liquen simples crônico, micobacteriose atípica, cromomicose e ceratose seborréica²². A DB pode ser semelhante ao CBC superficial, ela difere dele pela ausência da fina borda perolácea e falta a tendência à cicatrização com atrofia central²⁰.

Segundo Reizner et al.³¹, é difícil estimar o número de pessoas que serão afetadas pela DB nos Estados Unidos porque a incidência na população não é investigada. Em um estudo prospectivo realizado por ele entre 1983 a 1987, a DB incidiu como primeiro episódio em 71 caucasianos (44 homens e 27 mulheres) moradores de Kauai, Hawaii, sendo a taxa de incidência média anual para 100.000 caucasianos residentes em Kauai de 174 para homens e 115 para mulheres. A média de idade foi de 65,2 anos. A localização anatômica mais comum foi os braços. Vinte e seis pacientes (36.6%) tinham ocorrência de outros cânceres de pele. Não havia aumento de incidência para malignidade interna.

Em um estudo realizado por Ko et al.³² através da análise dos laudos histopatológicos de câncer de pele do Castle Hill Hospital, em Hull, na Inglaterra, nos anos de 1978, 1980, 1984 e 1987 a 1991, os casos de DB confirmados pela histologia aumentaram de 15 em 1978 para 90 casos em 1991, um aumento de 500%, com a predominância feminina de 2:1. A DB representou 10% do total de cânceres encontrados, sendo mais comum que o melanoma (4%). Houve também um aumento do número de casos em pessoas abaixo de 65 anos de 333% durante os 14 anos do estudo.

Neste estudo, houve 6 novos casos de DB (6,3% das lesões biopsiadas) clinicamente diagnosticados como CS, sendo que 3,12% localizados no dorso das mãos, e na face, braços e antebraços 1,04% para cada um; sendo compatível com a literatura²¹, que refere ser a localização mais freqüente da DB os locais fotoexpostos, sendo o mais comum o dorso das mãos.

Dos 6 casos, 4 ocorreram em pacientes do sexo feminino, que segundo a literatura^{11,21} é 3 vezes mais acometido que o maculino. A faixa etária variou de 56 a 80 anos.

Apenas 1 paciente referiu provável contato com arsênico, através do uso de agrotóxicos na agricultura, o que segundo a literatura é comum ocorrer^{12,21}. Neste paciente não houve incidência de DB.

5.3 CBC:

Os fatores de risco para CPNM em pessoas de raça branca são ⁹:

- idade avançada;
- sexo masculino;
- pele que bronzeia pouco;
- pele que queima facilmente após exposição ao sol;
- eritema prolongado após exposição ao sol;
- sardas (efélides);
- ancestral céltico;
- cabelos louros, ruivos ou castanho-claros;

- olhos azuis ou claros;
- pele clara;
- genodermatoses.

Um aumento de cerca de 2 vezes para o CBC é associado a estes fatores ⁹.

Os fatores de risco para CS, DB e CBC são semelhantes, e é comum a ocorrência destas lesões na mesma pessoa. Nesta casuística, houve 5 casos de CBC clinicamente diagnosticados como CS (5,2%), sendo todos no sexo masculino, com 2 localizados na face e 2 em tórax anterior. Não objetivávamos encontrar casos de CBC, mas esta é uma lesão que faz diagnóstico diferencial clínico com as CS. Sua incidência foi semelhante à incidência da DB, mas segundo a literatura ele é o câncer de pele mais comum. Talvez isto ocorreu por não biopsiarmos lesões suspeitas de câncer de pele.

6. CONCLUSÕES

A acurácia clínica diagnóstica para ceratose solar é de 88,5%.

A incidência de Doença de Bowen em lesões clinicamente diagnosticadas como CS é de 6 casos (6,3% das lesões biopsiadas).

O local de maior incidência de Doença de Bowen é o dorso da mão, com 3 casos (50%).

A incidência de carcinoma basocelular foi semelhante à incidência da Doença de Bowen, com 5 casos (5,2%).

7. REFERÊNCIAS

1. Castro LG, Freire MA, Toyama CL, Britto TF, Gomes AP. Câncer de pele em clínica particular em São Paulo. *An bras Dermatol* 1996;71(6):471-6.
2. Marks R. An overview of skin cancers. Incidence and causation. *Cancer* 1995;75 Suppl 2:607-12.
3. Glass AG, Hoover RN. The emerging epidemic of melanoma and squamous cell skin cancer. *JAMA* 1989;262(15):2097-2100.
4. Gallagher RP, Hill GB, Badjdik CD, Fincham S, Coldman AJ, Mclean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer. *Arch Dermatol* 1995;131:157-3.
5. Filho CDASM, Fagundes DS, Sender F, Saraiva GL, Paschoal LHC, Costa MCC, et al. Neoplasias malignas cutâneas: estudo epidemiológico. *An bras Dermatol* 1996;71(6):479-4.
6. Marks R. Nonmelanocytic skin cancer and solar keratoses. The quiet 20th century epidemic. *Int J Dermatol* 1987;26(4):201-5.
7. Li G, Ho VC. P53-dependent DNA repair and apoptosis respond differently to high- and low-dose ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* 1998;139:3-10.

8. Kelfkens G, de Gruijil FR, van der Leun JC. Ozone depletion and increase in annual carcinogenic ultraviolet dose. *Photochem Photobiol* 1990;52:254-7.
9. Preston DS, Stern RS. Nonmelanoma cancers of the skin. *N Engl J Med* 1992;327(23):1649-62.
10. Azulay RD, Azulay DR. *Dermatologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997.
11. Lever WF, Schaumburg G. Tumors and cysts of the epidermis. In: Cooke DB, Patterson D, Smith LD, Morris A, editors. *Histopathology of the skin*. 7th ed. Pennsylvania: J. B. Lippincott Company; 1990 p.542-60.
12. du Vivier A, Mckee PH. Lesão solar e câncer de pele. In: MIR Assessoria, editors. *Atlas de Dermatologia Clínica*. 1ª. ed. São Paulo: Manole; 1995 p.9.1-37.
13. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatology in general medicine*. 3rd ed. USA: McGraw-Hill; 1987.
14. Sober A, Burstein JM. Precursors to skin cancer. *Cancer* 1995;75 Suppl 2:645-50.
15. Marks R. Solar keratoses. *Br J Dermatol* 1990;122 Suppl 35:49-54.
16. Marks R, Ponsford MW, Selwood TS. Non-melanocytic skin cancer and solar keratoses in Victoria. *Med J Aust* 1983;2:619-22.

17. Marks R, Rennie G, Selwood TS. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol* 1988;124:1039-42.
18. Scheinberg RS. Malignant & premalignant tumors. *Comprehensive Therapy* 1997;23(3):190-6.
19. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994;131:455-64.
20. Fonseca A. Tumores epiteliais malignos. In: Nevos, Tumores da Pele, Dermatoses Cancerizáveis. 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 1981 p.148-51.
21. Hampel N, Bandeira V, Rosenthal H. Disceratose de Bowen. *An bras Dermatol* 1991;66(5):233-7.
22. Rosen T, Tucker SB, Tschien J. Bowen's disease in blacks. *J A Acad Dermatol* 1991;66(5):364-8.
23. Baar BBB, McLaren K, Smith IW, Benton EC, Bunney MH, Blessing K. Human papilloma virus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet* 1989:124-8.
24. Baadsgaard O. In vivo ultraviolet irradiation of human skin results in profound perturbation of the immune system. Relevance to ultraviolet-induced skin cancer. *Arch Dermatol* 1991;127:99-109.

25. Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT, Rosenthal FS, West S, Abbey H et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratosis with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. *Cancer* 1990;65(12):2811-7.
26. Ponsford MW, Goodman G, Marks R. The prevalence and accuracy of diagnosis of non-melanotic skin cancer in Victoria. *Aust J Dermatol* 1983;24:79-82.
27. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *N Engl J Med* 1993;329:1147-51.
28. Marks R, Renie G. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;795-6.
29. Callen JP, Headington J. Bowen's and non-Bowen's squamous intraepidermal neoplasia of the skin. Relationship to internal malignancy. *Arch Dermatol* 1980;116:422-6.
30. Arbesman H, Ransohoff DF. Is Bowen's disease a predictor for the development of internal malignancy? A methodological critique of the literature. *JAMA* 1987;257(4):516-20.
31. Reizner GT, Chuang T, Elpern DJ, Stone JL, Farmer ER. Bowen's disease (squamous cell carcinoma in situ) in Kauai, Hawaii. A population-based incidence report. *J Am Acad Dermatol* 1994;31(4):596-600.

32. Ko CB, Walton S, Keczkes K, Bury HPR, Nicholson C. The emerging epidemic of skin cancer. *Br J Dermatol* 1994;130:269-72.

NORMAS ADOTADAS

As normas adotadas para digitação deste trabalho seguem a resolução no 001/97 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

As referências bibliográficas seguem o Estilo de Vancouver, conforme a 5ª edição dos “Requisitos Uniformes para Originais submetidos a Revistas Biomédicas”, publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas no Jornal de Pediatria 1997 vol 73;213-24, com algumas adaptações.

RESUMO

Topanotti ML, Souza Filho JJ, Scaramello AC. Expectativa histopatológica dos diagnósticos clínicos de ceratose solar. * Universidade Federal de Santa Catarina.

Objetivos: Determinar a incidência da Doença de Bowen (DB) em lesões de pele, em áreas fotoexpostas, clinicamente diagnosticadas como ceratoses solares (CS); verificar a acurácia clínica diagnóstica para as mesmas.

Método: Neste estudo clínico descritivo e transversal, 24 pacientes encaminhados pelo Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário, entre janeiro a agosto/98, que apresentavam lesões de pele em áreas fotoexpostas clinicamente diagnosticadas como CS através de exame dermatológico habitual, responderam a um protocolo e submeteram-se à 4 biópsias incisórias, aleatoriamente, em face, tórax anterior, braços, antebraços, dorso das mãos ou dorso do tórax. O material era enviado ao Serviço de Anatomia Patológica para laudo. Segundo o protocolo, as características da amostra eram: 87,5% do sexo feminino; 66,7% entre 60 a 80 anos, 79,2% agricultores/ex-agricultores; 83,3% com fototipo I; 66,7% usavam protetor solar; 58,3% com cânceres de pele não-melanoma prévios.

Resultados: Houve 6 casos de DB em 96 lesões biopsiadas, sendo que 3 ocorreram no dorso das mãos, 2 em braços, 1 na face; 5 novos casos de Carcinoma Basocelular (CBC), sendo 2 em face, 2 em tórax anterior e 1 em antebraço.

Conclusões: A acurácia clínica diagnóstica para CS é de 88,5%. A incidência de DB em lesões clinicamente diagnosticadas como CS é de 6,3%, sendo a principal localização o dorso das mãos, com 3,12%. A incidência de CBC é semelhante, com 5,2%.

Maria Luzia Topanotti. R. Luís Oscar de Carvalho 10 apto 208 D. Trindade - Florianópolis SC. 88036-400. Tel: 234-8370.

SUMMARY

Topanotti ML, Souza Filho JJ, Scaramello AC. Histopathologic expectancy about clinical diagnosis of Solar Keratoses. * Universidade Federal de Santa Catarina.

Objectives: To determine the incidence rates of Bowen's disease (BD) in skin lesions of sunlight exposure surface, clinically diagnosed as Solar Keratoses (SK); to verify the accuracy of clinical diagnosis of SK.

Methods: In this clinical, descriptive and transversal study, 24 patients conducted by the Dermatology Service of University Hospital, from January through August/1998, that presented skin lesions in sunlight exposure surface clinically diagnosed as SK, by the common dermatological examination, answered one register and were submitted to four incisional biopsies, any one, in face, chest, arms, forearms, hands or back. The material was sent to Histopathology Service for analysis. As according to the register, the characteristics of the sample were: 87,5% female; 66,7% by 60 to 80 years; 79,2% outdoor workers (farmers); 83,3% skin type I; 66,7 % used sunscreens; 58,3% with nonmelanoma skin cancers previous.

Results: Happened 6 cases of Bowen's disease in 96 biopsied lesions, with 3 cases occurred in hand, 2 in arms, 1 in face; occurred 5 new basal cell carcinomas (BCC), 2 cases in face, 2 in chest and 1 in forearms.

Conclusions: The accuracy of clinical diagnosis of SK is the 88,5%. The incidence rate of BD in lesions clinically diagnosed like SK is the 6,3%, with the main location the hand, with 3,12%. The incidence of BCC is similar, with 5,2%.

Maria Luzia Topanotti. R. Luís Oscar de Carvalho 10 apto 208 D. Trindade - Florianópolis SC. 88036-400. Tel: 234-8370.

APÊNDICE

PROTOCOLO DE PESQUISA- CERATOSE SOLAR.

Nome: _____ Prontuário Nº: _____ Data: _____

Idade: _____ Sexo: Masculino () Feminino: ()

Raça: _____ Cor: _____

Natural de: _____ Procedência: _____

Profissão: _____

Fototipo: cor dos olhos: _____

cor dos cabelos: _____

cor da pele: _____

Reação da pele ao sol: _____

Uso de filtro solar: Sim () Não ()

História Progressiva de Cânceres de Pele Não melanoma: Sim () Não ()

História de Transplante Renal/Cardíaco: Sim () Não ()

Exposição ao arsênico (inseticidas, herbicidas): Sim () Não ()

Locais das Biópsias:

Resultado dos Laudos Histopatológicos:

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

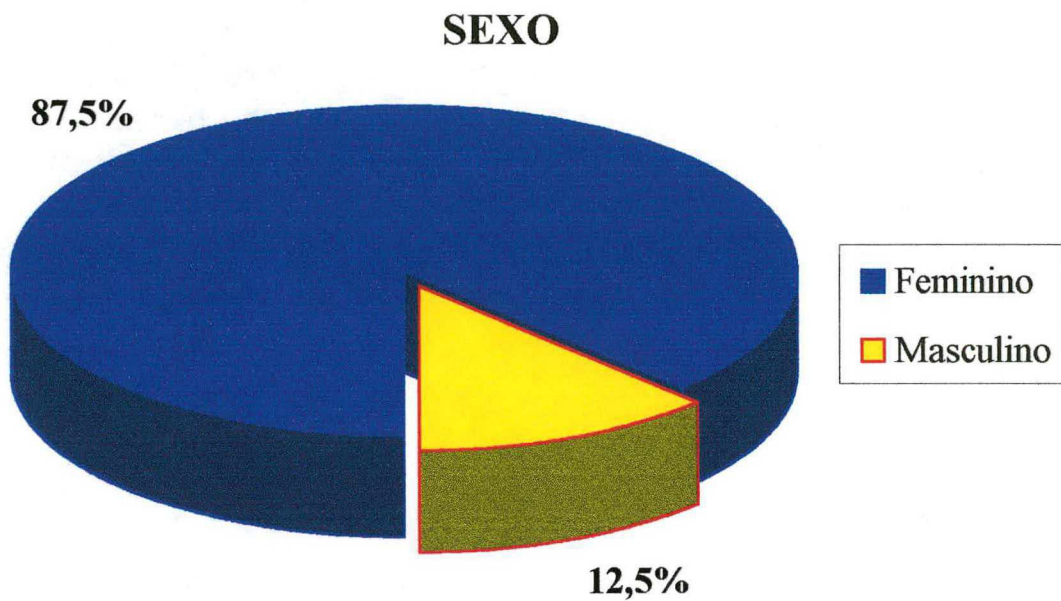


FIGURA 2: Distribuição dos pacientes segundo o sexo.
Fonte: SDMT-HU, 1998.

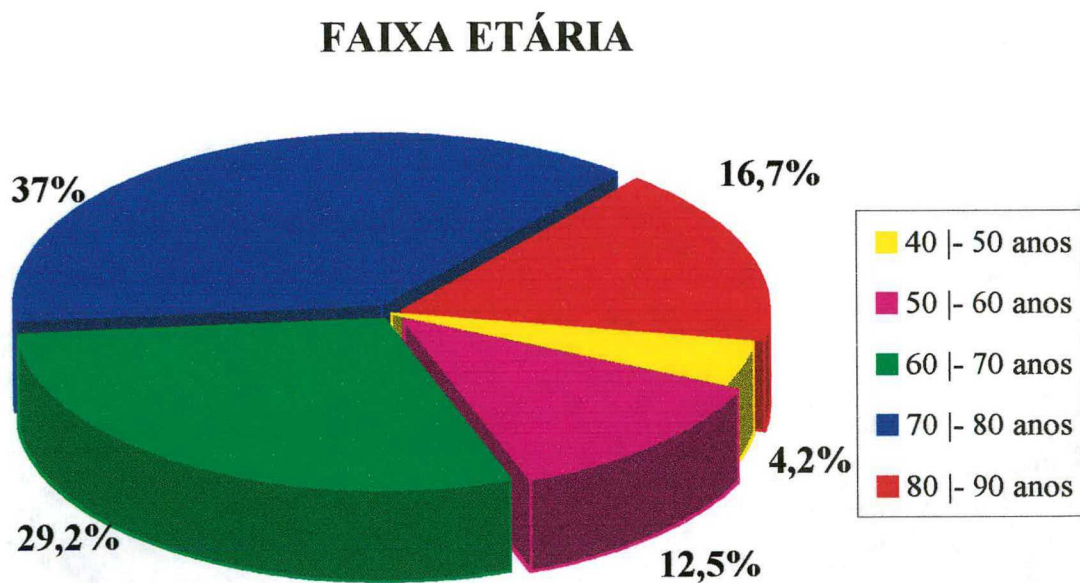


FIGURA 3: Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária.
Fonte: SDMT-HU, 1998.

PROCEDÊNCIA

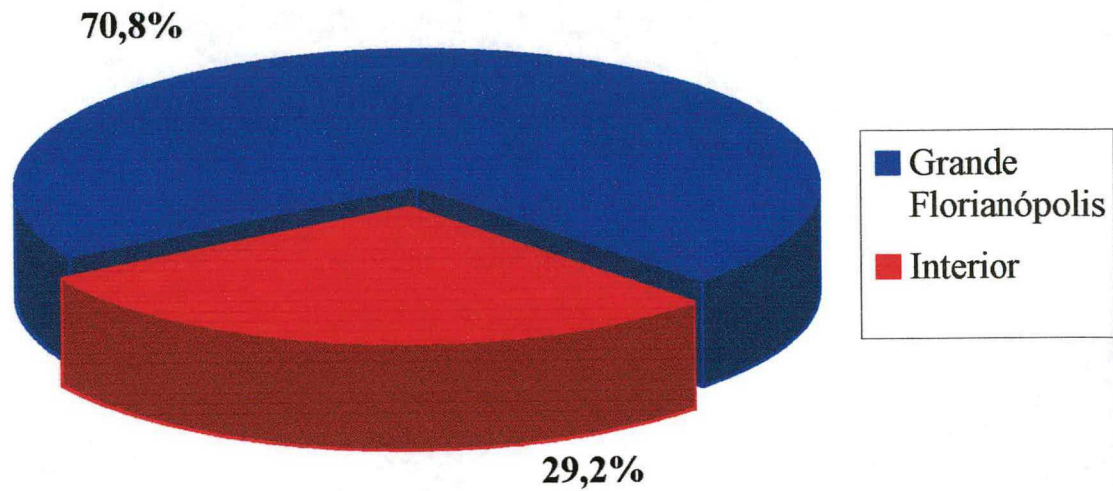


FIGURA 4: Distribuição dos pacientes segundo a procedência.
Fonte: SDMT-HU, 1998.

PROFISSÃO

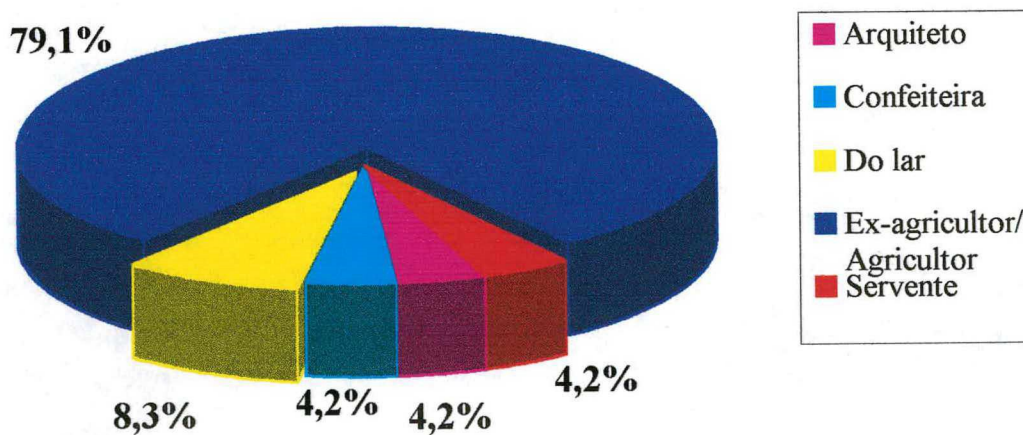


FIGURA 5: Distribuição dos pacientes segundo a profissão.
Fonte: SDMT-HU, 1998.

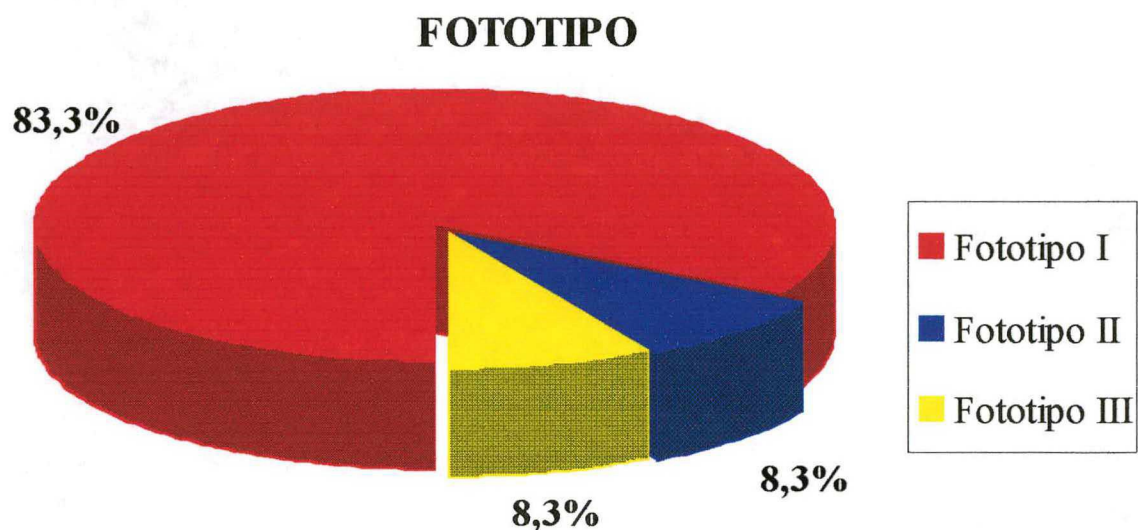


FIGURA 6: Distribuição dos pacientes segundo o fototipo.
Fonte: SDMT-HU, 1998.



FIGURA 7: Distribuição dos pacientes segundo o uso de creme protetor solar.
Fonte: SDMT-HU, 1998.

CPNM PRÉVIO

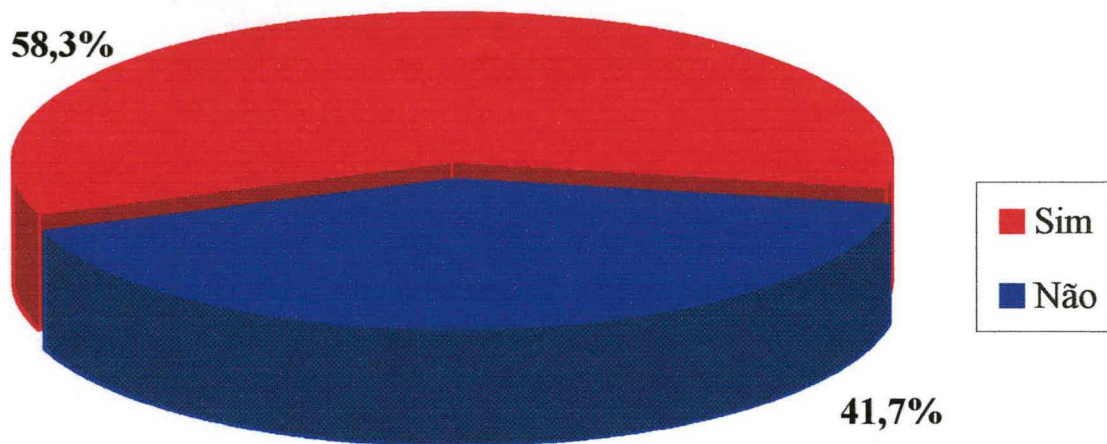


FIGURA 8: Distribuição dos pacientes segundo a história de câncer de pele não melanoma prévio.

Fonte: SDMT-HU, 1998.

**TCC
UFSC
CC
0207**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CC 0207

Autor: Topanotti, Maria L

Título: Expectativa histopatológica dos



972806113

Ac. 253029

Ex.1 UFSC BSCCSM